

现代中药质量控制中的工程技术

吴凤琪^{1*}, 李 磊^{1#}, 王小如^{1,2} (1. 国家海洋局第一海洋研究所, 青岛市 266061; 2. 厦门大学现代分析科学教育部重点实验室, 厦门市 361005)

中图分类号 R282.4 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2006)03-0223-02

传统的中药质量控制技术多为经验式的主观评判和常规的理化及仪器分析, 很难从根本上解决中药质量控制中的关键问题。随着现代工程技术的发展, 一些先进的中药制药工程技术逐渐在中药质量控制中得以推广和应用, 主要体现在中药的种植、粗加工和工业化生产等方面, 笔者在此作以下介绍。

1 工程技术在中药材生产质量管理规范中的应用分析

中药材生产质量管理规范(GAP)是中药质量控制的第一步, 它所提供的良好种质资源和栽培技术是中药质量最原始的保证。应用现代工程技术可以提高种质资源的质量, 保证大规模种植的药材质量, 降低农药残留量, 提高收获率。

1.1 空间工程技术在保证 GAP 实施中的作用^[1]

空间工程技术在中药种植中的应用主要体现在中药材种子的培育以及“三S技术”[遥感技术(Remote system, RS)、全球定位系统(Global positioning system, GPS)和地理信息系统(Geographical information system, GIS)]的应用。对航天育种而言, 其所涉及到的中药材主要有白术、黄芩、知母、关防风、射干、白芷、丹参、远志、柴胡、枸杞、王不留行、瓜蒌、老来俏、灵芝菌、薄盖灵芝、亮菌、云芝茶薪菇、桔梗、红花、藜香、甘草、洋金花等。该技术的采用使得中药种质资源进一步优化, 提高了药效物质的含量, 为人工培育部分濒危药材提供了优质种子。其次“三S技术”在GAP中亦具有巨大潜力: (1)种植区划。中药材的“道地性”使其对中药种植环境有着严格的要求, 而这正是“三S技术”的一项基本功能; (2)日常管理。“三S技术”可依据土壤的水分和肥力情况分别实施精确灌溉及施肥, 降低投入, 此外, 还具有预报功能, 为病虫害的防治提供积极信息, 做到“以防为主, 科学用药”; (3)活性成分或特征成分的动态检测。装备了特定传感器的遥感卫星可将有关被测中药材的化学结

构信息、生理作用的电磁波转化为数字信号甚至彩色图像, 从而反映中药材的生长情况、重金属含量等。空间工程技术不破坏药材的结构, 且可实时、在线、原位的监测药材的生长情况, 将对中药栽培产生重要影响。

1.2 农业工程技术在 GAP 中的作用

中药材的种植和农业工程密不可分, 先进的农业工程技术保证了中药材种植所必需的土壤、水质和气候条件。换言之, 中药农业工程技术^[2]的主要任务即运用现代工业技术成果、工业生产方式、工程建设手段和工程管理经验将中药生物技术、农艺措施、中药材生产过程和中药经营管理紧密结合, 通过综合、集成、组装和创新, 制定系统优化的规划方案, 建设为中药材生产提供最适宜的环境条件和农业资源得以最充分利用的基础设施, 提供先进适用的技术装备, 形成中药材的专业化、规模化、标准化生产和产业化经营, 提高资源利用率和劳动生产率, 提高中药材质量、生产规模 and 经济效益。

2 工程技术在药品生产质量管理规范中的应用分析

我国中药制药工程技术与发达国家相比仍有较大差距。中药质量控制更是缺少一项有公信力的标准, 对其质量监测也不同于西药能做到实时、在线监测, 无法保证中药产品的稳定性和安全性, 给药品生产质量管理规范(GMP)的实施带来一定难度。因此, 提高中药制药工程技术水准, 保证中药质量显得尤为重要。

2.1 工程技术在中药材前处理过程中的应用分析

由于中药药效物质的溶出速度及其生物利用度与中药材的粉碎度有关, 因此, 在不破坏药效组分的前提下尽可能减小中药材的粒径, 成为中药制药工程中的关键环节。传统粉碎机械在粉末的粒度、出粉率、收粉率以及有效成分的保存等方面均具有一定的局限性, 对具特殊性质的物料如热敏性、低熔点、

blood flow in dogs[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2005, 3(1):50.

[13] Lee TF, Chen CF, Wang LC. Effect of ginkgolide on beta-amyloid-suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices[J]. *Phytother Res*, 2004, 18(7):556.

[14] Bernardini R. The alkyl-ether phospholipid platelet-activating factor is a stimulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat[J]. *Endocrinology*, 1989, 125(2):1067.

[15] 徐芳芹, 田美玲. 银杏内酯对原代培养新生大鼠肝细胞增殖的影响[J]. *南通医学院学报*, 2003, 23(4):398.

[16] Levine L. Platelet-activating factor stimulates arachidonic acid metabolism in rat liver cells(c-9cell line) by a receptor-mediated mechanism[J]. *Mol Pharmacol*, 1988, 34(6):793.

donic acid metabolism in rat liver cells(c-9cell line) by a receptor-mediated mechanism[J]. *Mol Pharmacol*, 1988, 34(6):793.

[17] 王银叶. 血小板活化因子拮抗药与哮喘[J]. *生理科学进展*, 1992, 23(2):136.

[18] Feuerstein G. Platelet-activating factor synthetase[J]. *Plenum Press*, 1987, 38(3):259.

[19] 董竞成. 银杏苦内酯拮抗血小板活化因子部分体外作用的实验研究[J]. *中西医结合杂志*, 1995, 15(10):606.

[20] Martin-Mondicre C, David P, Loisanec D. Polyurethane arterial prosthesis: experimental evaluation[J]. *Ann Vasc Surg*, 1990, 4(1):475.

[21] Koltai M, Hosford D, Guinot P. PAF: a review of its effects, antagonists and possible future clinical implications(part 1)[J]. *Drugs*, 1991, 42(2):174.

(收稿日期:2005-08-05 修回日期:2005-09-20)

* 硕士研究生。研究方向:天然药物化学与工程。电话:0532-88961802

通讯作者:副研究员,博士。研究方向:中药质量控制及天然产物研究。电话:0532-88961802。E-mail:lilei@fio.org.cn

成分易破坏的药材亦显得无计可施。近年来,运用气流粉碎技术进行中药材的超细加工成为其深加工的一个重要方向。但该方法也具有一定的局限性,如药材微粉的稳定性和最佳粒度的确定等一系列基础问题仍待解决。中药提取过程是中成药生产的首要环节^[3],直接关系到后续工序的效果。传统的提取工艺提取率低、药材浪费大,提取时间长,出液系数大、后续处理负担重、能耗较高,批次间差异较大,属于间歇操作、劳动条件较差。现中药行业中出现了一些新工艺如中药动态提取、超临界流体萃取、半仿生提取以及酶法提取等。其中,动态提取使系统保持亚沸状态,减少了药效物质的破坏和无用成分的溶出,降低能耗,但该方法不适用于富含淀粉等易糊化药材,不能多次提取;超临界提取则面临设备安全性、操作难度以及生产规模等问题的约束;半仿生提取的关键是提取条件的优化和评价指标的可靠与否;酶法提取的关键是酶的选择、药材的预处理及工艺参数的选择。目前,研究较多的是纤维素酶的提取技术,针对复方中药提取的复合酶也是研究的重点。中药材经过提取后得到大量浓度较低的浸出液,需要进一步浓缩、纯化。现该行业所采用的蒸发设备多为蒸汽加热的间歇式蒸发器;在实际的操作单元中,薄膜技术已广泛应用,其中刮膜蒸发器可作为单级蒸馏单元以及再沸器,处理部分热敏性物料;离心薄膜蒸发器蒸发强度极限高,液膜受热时间短约 1s,适于高热敏性物料蒸发浓缩,但采用薄膜蒸发的温度、进料量不能自动控制,易结焦;在通过 GMP 认证的车间中,三效浓缩较常用,但各效密度不易控制,能耗高,清洗不方便。中药材提取液的分离一般有自然沉淀法和机械沉淀法 2 种。自然沉淀法占地面积大,周期长,易造成交叉污染,其主要设备有三足式离心机、卧螺离心机、管式离心机和自动离心机等。其中,三足式离心机因无气体抽出装置,设备运行时,挥发性气体易溢出,对环境造成污染,现已逐渐被淘汰或改进。近年来,现代膜分离技术因其具有高效、节能等优势,正广泛地应用于中药制剂中。国内对超滤法研究较多,在制备中药注射液、提取有效成分和制备中药浸膏等方面取得良效;纳滤法也有所应用,山东鲁抗、河北制药、石药集团、浙江海正药业及江苏江山制药等几十家医药企业也已成功引入纳滤膜技术,且取得良效;此外,无机陶瓷膜技术也有报道^[4]。

2.2 工程技术在中药制剂工程中的应用分析

中药制剂工程是中药产品最终品质的保证,“药品的质量是生产出来的,而不是检测出来的”。因此,运用工程技术控制中药生产过程显得尤为重要。工程技术应用在中药制剂工程中主要有中药制剂设备和中药制剂工艺两方面。前者是中药制剂的工具和物质基础,后者则是中药制剂的桥梁和纽带。

2.2.1 口服固体制剂技术及其设备分析:口服固体制剂技术主要有制粒、压片、包衣以及胶囊填充技术等。制粒作为粒子加工过程,几乎所有的固体制剂与其有关,现有的制粒技术主要包括湿法制粒、高速剪切混合制粒、一步制粒、干压式制粒等。其中,一步制粒法将常规的几个制粒步骤如物料的干混、湿混、搅拌、颗粒成型、干燥均在同一台流化床设备内完成,减少了大量的操作步骤,且因其更符合 GMP 规范而得以广泛应用。但国产一步制粒机在温度、湿度、真空度和进料量的控制方面仍待改进。中药片剂大部分采用压片法制备,其基本操作单元是 2 个钢冲和 1 个钢冲模,常用的压片机有单冲压片机、旋转式压片机和高速旋转式压片机。单冲压片机存在的问题主要有瞬时压力和空气垫的问题,影响分子间力的作用发挥,片子易松散,大规模生产使其质量难以保证;旋转式压片机在转盘上设置了多组冲模,绕轴不停旋转,其所加压力持久递增,保证了片

剂质量,减少了片重差异,适宜放大生产;高速旋转式压片机由于填料迅速,位于饲料器下的模孔的填装时间不充分,如何保证模圈的填料符合规定是其主要问题。胶囊填充技术在我国研发起步较晚。现我国自主研发的全自动胶囊填充机的主要技术性能已达到国外同类机水平,但国产胶囊填充机的关键部位——胶囊送进机构易产生故障,尚需改进。

2.2.2 注射剂制剂技术及其设备分析:注射剂采取注射给药途径,不经消化吸收而直接进入机体,故必须严格控制其质量,对制剂工程技术也较其它剂型要求严格。目前,国内通过 GMP 认证的生产线一般采用洗、灌、封联动线生产,该生产线将安瓿洗涤、烘干灭菌以及药液灌装 3 个步骤联合起来,实现了注射剂生产前、后的协调操作。国外已把新一代的设备研发与工程设计中车间洁净要求密切结合。在注射用灭菌粉末生产设备方面可提供灌封机与无菌室组合的整体净化层流装置^[5]。

2.2.3 液体制剂技术及其设备分析:液体制剂对车间洁净级别要求相对较低,其生产工艺有单机操作以及联动线生产。单机生产的各个操作单元均由人工搬运,易造成污染。而联动线生产减少和降低了人员数量和劳动强度,设备布置紧密,加强了车间管理。对于口服液体制剂,国内多采用串连式联动方式,各单机按照相同生产能力和联动操作要求协调原则设计,确定各单机工作参数,降低成本,节约场地。

3 其它工程技术在中药质控中的应用分析

在中药制药工程中,信息工程技术也是造成国内、外中药制造水平差距的重要原因之一。信息工程在中药行业应用首先表现在运用企业资源计划系统(ERP)或流程资源管理(PRM)等软件技术解决中药生产过程的最优化,减少无效生产活动,提高设备利用率。其次,可运用计算机图像分析鉴定中药材^[6],从组织形态学角度全面、客观、准确地对中药材做出鉴定,适合于易混淆和非常近缘的中药材品种鉴定及其原植物分类。最后,信息工程技术将计算机技术、控制理论、网络通讯技术、冗余技术等有机结合起来,分散控制,集中管理,在恶劣环境下具有极强的抗干扰能力,稳定性和可靠性较高,可实现对中药生产在线控制。

4 结语

工程技术用于中药生产中,可推动中药工业整体技术的升级,降低能耗,减少污染,加强质量控制,使产品疗效得以保证,进一步缩小我国中药产业总体水平与发达国家的差距。

参考文献

- [1] 孔令义. 中药创新研究与高新技术应用[M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:79~80.
- [2] 朱明. 中国农业工程发展展望[C]. 上海:中国科协第五届青年学术年会文集论文选编,2004:201.
- [3] 瞿海斌,程翼宇,王跃生. 论加速建立现代化中药制造工业的若干制药工程技术问题[J]. 中国中药杂志,2003,10(28):905.
- [4] 刘陶世,郭立玮,袁铸人,等. 无机陶瓷膜微滤技术精制 7 种根及根茎类中药水提液的研究[J]. 中成药,2001,23(7):473.
- [5] 张宏斌. 药物制剂工程技术与设备[M]. 北京:化学工业出版社,2003:8~9.
- [6] 肖小河,乔传卓,苏中武,等. 郁金类连续切片组织形态的计算机三维重建与显示图鉴[J]. 中国药理学杂志,1998,33(4):206.

(收稿日期:2005-09-01 修回日期:2005-11-01)